

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Int. Cl.:

C 07 b, 29/00

C 07 c, 103/34; 103/38; 131/00;

C 07 d, 31/44; 51/70; 51/42; 91/44;

87/54; A 61 k, 27/00

Deutsche Kl.:

12 o, 27

12 o, 16; 12 q, 32/10; 12 o, 22;

12 p, 1/01; 12 p, 6; 12 p, 7/01;

12 p, 4/01; 12 p, 3; 30 h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 2209853

21

Aktenzeichen: P 22 09 853.9

22

Anmeldetag: 1. März 1972

43

Offenlegungstag: 7. September 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 1. März 1971

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 119910

54

Bezeichnung: Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N. J. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Jung, E., Dipl.-Chem. Dr. phil.; Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
Schirdewahn, J., Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,
8000 München

72

Als Erfinder benannt: Yale, Harry Louis, New Brunswick, N. J. (V. St. A.)

DT 2209853

BEST AVAILABLE COPY

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 23,
CLEMENSSTRASSE 30
TELEFON 345067
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX 5-29 686

2209853

u.Z.: G 838 C (Ba/Vo/kä)

1. MÄRZ 1972

119 910 - S

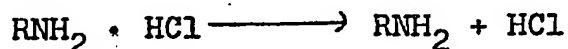
E.R. SQUIBB & SONS, INC.,
Princeton, New Jersey, V.St.A.

" Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine "

Priorität: 1. März 1971, V.St.A., Nr. 119 910

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine.

Es ist bekannt, primäre oder sekundäre Amine dadurch zu formylieren, daß man sie mit einem großen Überschuß 98- bis 100prozentiger Ameisensäure unter Rückfluß erhitzt. Die Formylierung von Aminhydrochloriden mit überschüssiger 98- bis 100prozentiger Ameisensäure, ebenfalls unter Rückfluß, führt nur dann zu brauchbaren Ergebnissen, wenn das Reaktionsgemisch von Inertgasen, z.B. Stickstoff, durchperlt wird, um Chlorwasserstoff zu entfernen und das Reaktionsgleichgewicht in folgender Gleichung nach rechts zu verschieben:



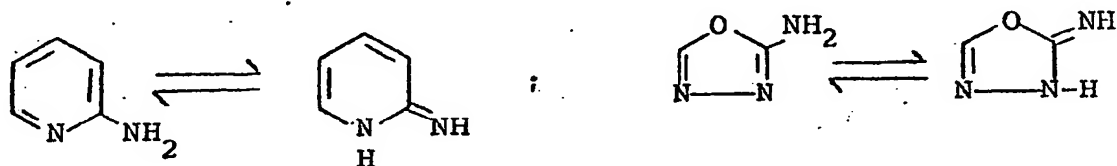
In einem weiteren, vorteilhafteren Verfahren erhitzt man ein Aminhydrochlorid mit einem Äquivalent Natriumformiat und einem großen Überschuß an Ameisensäure unter Rückfluß. Unter diesen Bedingungen bildet sich das Formamid in schneller Reaktion und

209837/1249

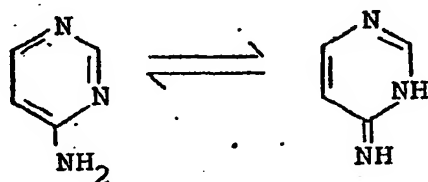
hohen Ausbeuten.

Die vorstehenden Verfahren eignen sich im allgemeinen zur Formylierung von Aminen der Formel RNH_2 , in der R einen aliphatischen oder aromatischen Rest bedeutet. Falls jedoch R einen heterocyclischen Rest bedeutet und sich gleichzeitig ein tautomeres Gleichgewicht unter Einbeziehung eines Stickstoffatoms im Heterocyclus einstellen kann, erhält man nach den vorstehenden Verfahren kein formyliertes Produkt, da die Basizität des Amins in diesen Fällen außerordentlich gering ist.

Beispiele für derartige tautomere Gleichgewichte sind im folgenden zusammengestellt:



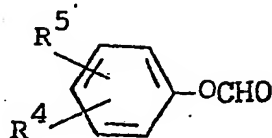
oder



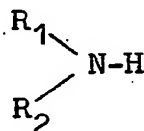
Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine zu schaffen, mit dessen Hilfe auch schwach basische Amine formyliert werden können.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen substituierten oder unsubstituierten Ameisensäurephenylester mit einem primären oder sekundären Amin umsetzt.

Beispielsweise bringt man einen Ameisensäurephenylester der allgemeinen Formel



in der R_4 und R_5 Wasserstoff- oder Halogenatome, Cyan-, Nitro-, Hydroxy-, Carboxy-, Mercapto-, Phenyl- oder Cyclohexylgruppen, verzweigte oder unverzweigte C_{1-8} -Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- oder halogensubstituierte Alkylreste bedeuten, mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel



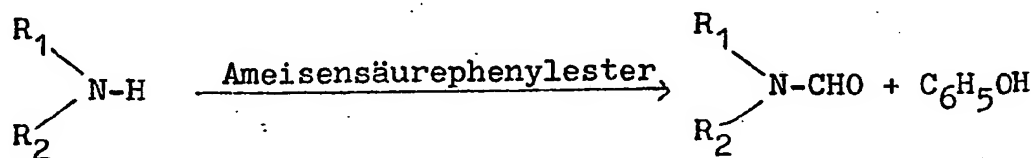
zur Umsetzung, in der R_1 und R_2 aliphatische, aromatische oder heterocyclische Reste, bzw. zusammen einen heterocyclischen Rest darstellen oder entweder R_1 oder R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet.

Die aliphatischen Reste des Amins sind verzweigt oder unverzweigt, substituiert oder unsubstituiert, gesättigt oder ungesättigt und enthalten 1 bis 32 Kohlenstoffatome. Die aromatischen Reste des Amins umfassen monocyclische oder polycyclische, substituierte oder unsubstituierte Systeme mit ungefähr 6 bis 36 Kohlenstoffatomen. Die heterocyclischen Reste des Amins umfassen 2 bis 8 substituierte oder unsubstituierte Kohlenstoffatome, sowie 1 oder mehrere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome.

Der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte, substituierte oder unsubstituierte Ameisensäurephenylester kann verunreinigt sein, auch bei Gehalten von z.B. 30 bis 70 Prozent Phenol als Verunreinigung erzielt man quantitative Ausbeuten des gewünschten Endprodukts.

Ameisensäurephenylester werden üblicherweise dadurch hergestellt, daß man ein Phenol und Ameisensäure in Gegenwart von Phosphoroxychlorid zur Umsetzung bringt. Bei diesem und auch bei anderen Verfahren ist es jedoch äußerst schwierig, den Ameisensäurephenylester in reiner Form zu erhalten; vergl. W. Stevens und A. Van Es., Rec. Trav. Chim., Bd. 83 (1964) S. 1294 bis 1298. Die Hauptverunreinigung besteht in den meisten Fällen aus Phenol, jedoch beeinträchtigen selbst Gehalte von ungefähr 30 bis 70 Volumprozent Phenol nicht den schnellen Ablauf und die hohen Ausbeuten des erfindungsgemäßen Verfahrens, obwohl Phenol bei der Formylierungsreaktion zusätzlich entsteht. Auch heterocyclische Amine, bei denen sich ein tautomeres Gleichgewicht einstellen kann, werden mit verunreinigten Ameisensäurephenylestern nach dem Verfahren der Erfindung glatt formyliert.

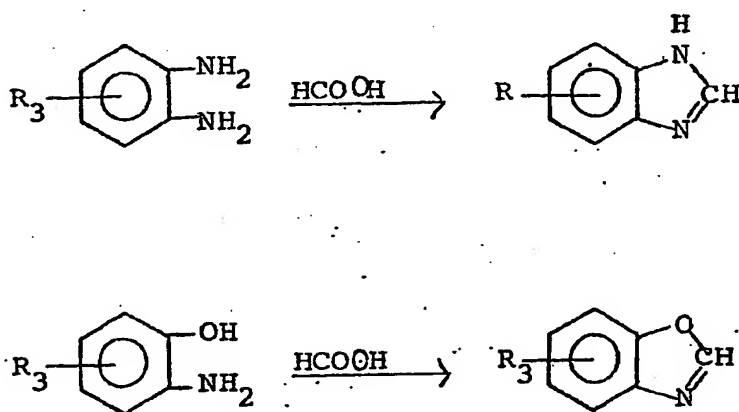
Das Verfahren der Erfindung läuft nach folgendem Reaktionsschema ab:



Das Verfahren führt man z.B. bei Temperaturen von ungefähr 0 bis 30°C oder, falls eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit erwünscht ist, z.B. bei Temperaturen von 30 bis 60°C, durch.

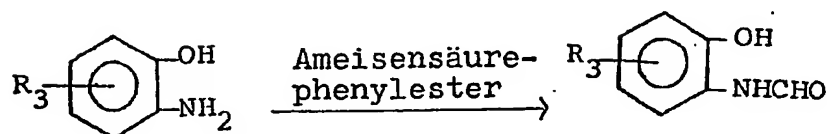
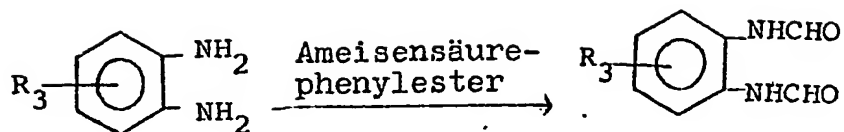
Der Ameisensäurephenylester dient im Verfahren der Erfindung im allgemeinen sowohl als Ausgangsverbindung als auch als Lösungsmittel. Falls mehrere primäre oder sekundäre Amine im Reaktionsgemisch enthalten sind, werden alle Amine formyliert.

Das Verfahren der Erfindung ist jedoch äußerst selektiv. Erhitzt man z.B. o-Phenylendiamin oder eine o-Aminophenolverbindung mit Ameisensäure, so sind Sekundärreaktionen unter Bildung cyclischer Verbindungen kaum zu vermeiden.

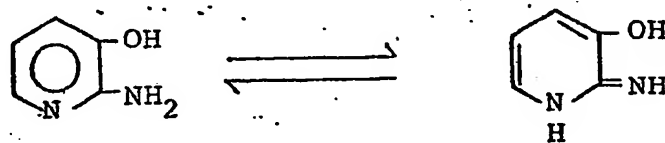


In den Formeln bedeutet R₃ Wasserstoff- oder Halogenatome, Cyan- oder Trifluormethylgruppen, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthioester.

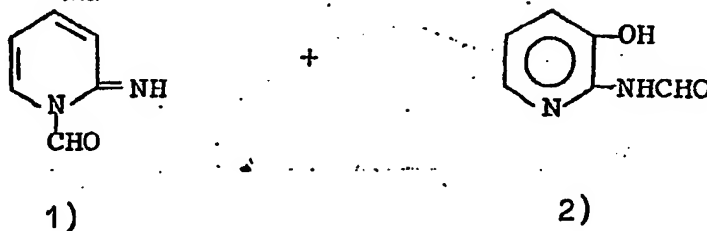
Demgegenüber reagiert Ameisensäurephenylester selektiv zu den entsprechenden Formamidderivaten ohne eine Cyclisierung zu bewirken.



Ameisensäurephenylester ist insbesondere zur Formylierung heterocyclischer Amine geeignet, die unter Einbeziehung eines Heterocyclus-Stickstoffatoms tautomere Strukturen ausbilden können. H.L. Yale, J. Org. Chem., Bd. 35 (1970) S. 4254 beschreibt z.B. die Umsetzung von 2-Amino-3-pyridinol und Ameisensäure, bei der lediglich das Formiat erhalten wird; alle Versuche zur Umwandlung des Salzes in ein Formamid schlugen fehl. Für 2-Amino-3-pyridinol können zwei tautomere Strukturen angegeben werden:



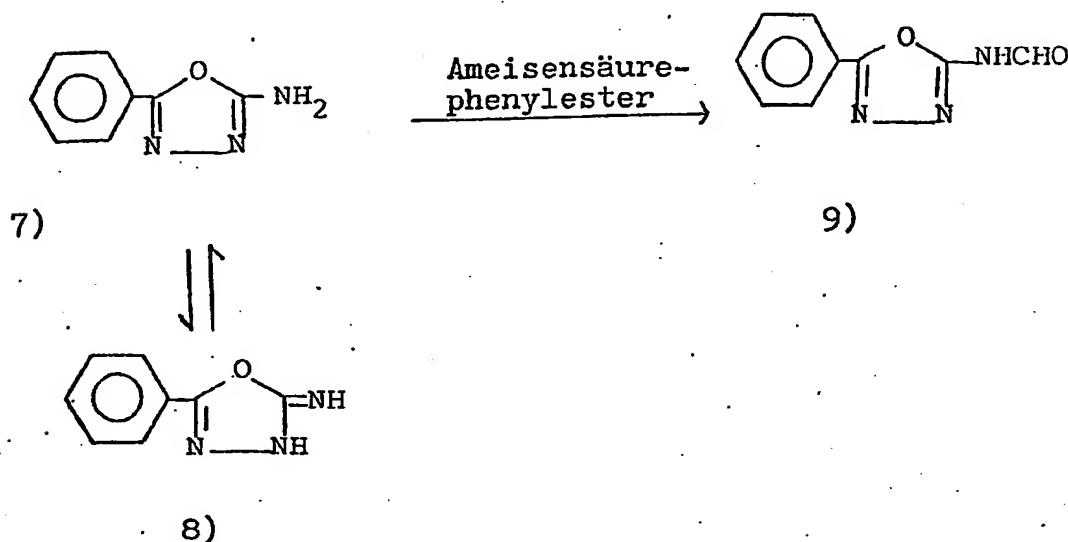
Es ergeben sich daher theoretisch zwei isomere Formamidderivate 1) und 2):



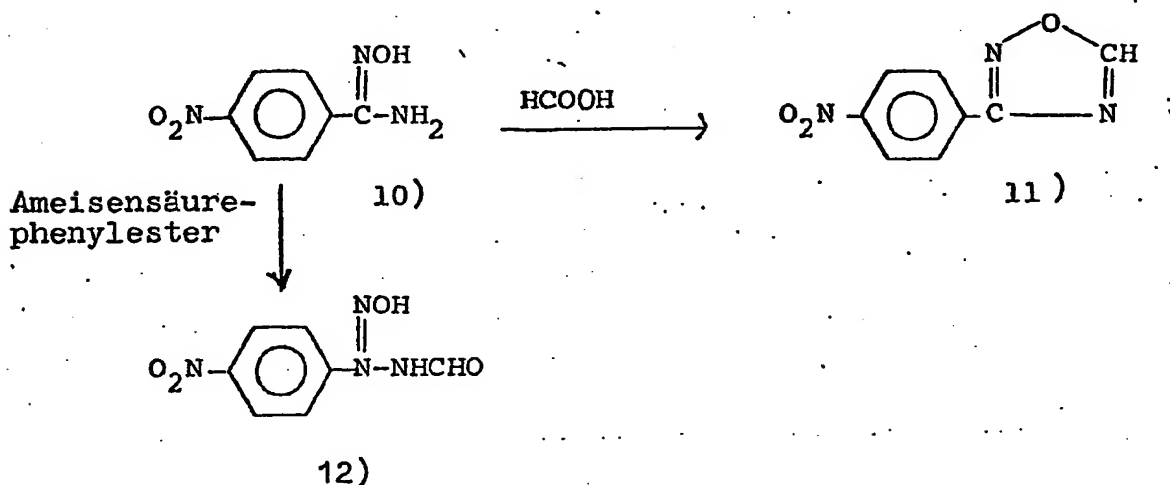
2-Amino-3-pyridinol reagiert jedoch mit Ameisensäurephenylester nur zu dem gewünschten Isomeren 2), das ein wertvolles

209837 / 1249

zur Herstellung des Formamidderivats 9) ebenfalls ohne Erfolg. Dagegen kann mit Ameisensäurephenylester in quantitativer Ausbeute das gewünschte Isomere hergestellt werden.



Komplexe Amine, z.B. Amidoxime 10), ergeben bei der Umsetzung mit Ameisensäure cyclische Verbindungen, z.B. die Verbindung der Formel 11). Bringt man jedoch dieselben Amine mit Ameisensäurephenylester zur Umsetzung, so bildet sich ausschließlich das Formamid-Derivat 12).



Obwohl in den vorstehenden Ausführungsbeispielen lediglich Ameisensäurephenylester als Formylierungsmittel eingesetzt wurde, sind substituierte Ameisensäurephenylester für die beschriebenen Umsetzungen gleich gut geeignet. Spezielle Beispiele für derartige substituierte Ameisensäurephenylester sind Ameisensäure-o-cresylester, Ameisensäure-m-chlorphenylester, Ameisensäure-p-anisylester und Ameisensäure-2,4-xylylester.

Im Verfahren der Erfindung sind Lösungsmittel nicht erforderlich, da das im Ameisensäurephenylester als Verunreinigung enthaltene Phenol zur verbesserten Löslichkeit der Ausgangsverbindungen beiträgt. Im allgemeinen setzt man Ameisensäurephenylester im Überschuß ein, z.B. ungefähr 1,0 bis 3,5 Mol Ameisensäurephenylester pro 1 Mol Amin. Überschüssiger Ameisensäurephenylester und das Phenol trennt man nach beendeter Reaktion auf übliche Weise ab, z.B. durch Filtrieren oder Destillieren.

Nach dem Verfahren der Erfindung lassen sich wertvolle Arzneimittel auf einfache Weise herstellen. Durch Umsetzen von 2-(o-Brombenzyloxy)-anilin mit Ameisensäurephenylester erhält man z.B. als Zwischenprodukt 2-(o-Brombenzyloxy)-formanilid. Dieses Zwischenprodukt kann nach der US-PS 3 069 432 zu Arzneimitteln weiterverarbeitet werden.

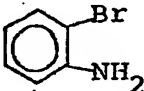
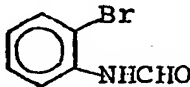
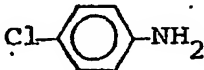
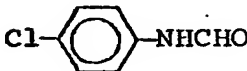
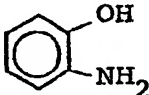
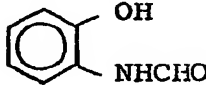
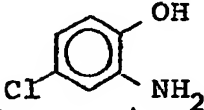
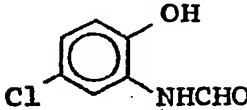
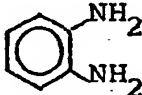
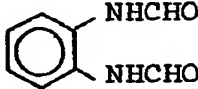
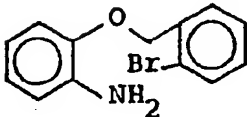
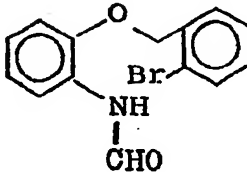
Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l e 1 bis 24

o-Bromformanilid

2 bis 3 ml roher Ameisensäurephenylester mit einem Gehalt von

65 Prozent Phenol werden bei Temperaturen unterhalb 0°C mit ungefähr 1 g der nachstehenden Amine versetzt. Durch die einsetzende exotherme Reaktion erhöht sich die Temperatur des Reaktionsgemisches auf ungefähr 20 bis 25°C. Nach wenigen Minuten ist die Formylierung vollständig, man erhält die folgenden Verbindungen in quantitativer Ausbeute:

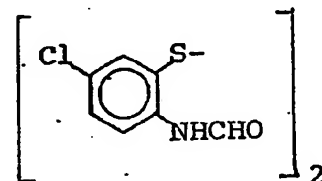
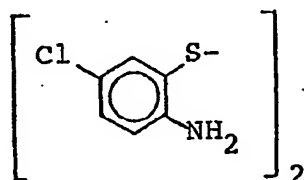
<u>Beispiel</u>	<u>umgesetztes Amin</u>	<u>erhaltene Verbindung</u>
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Beispiel

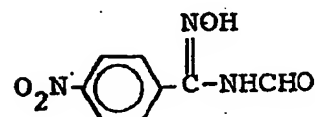
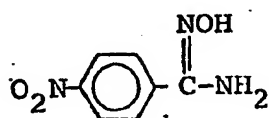
umgesetztes Amin

erhaltene Verbindung

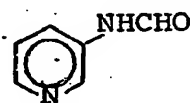
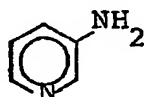
7



8



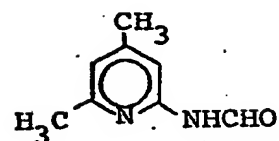
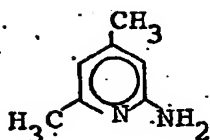
9



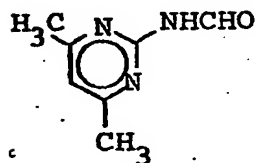
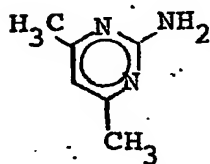
10



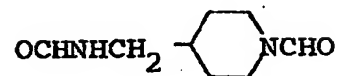
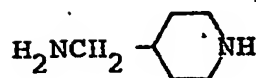
11



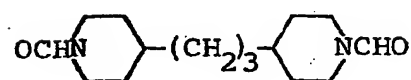
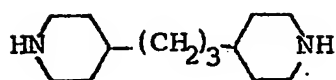
12



13

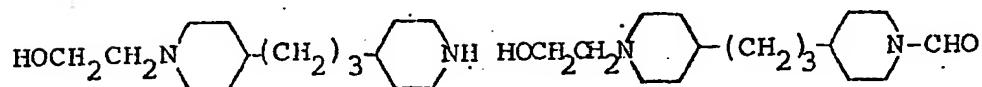


14

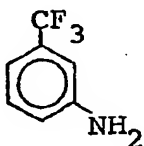


Beispielumgesetztes Aminerhaltene Verbindung

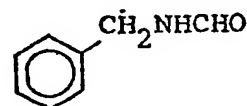
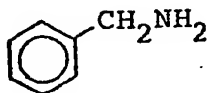
15



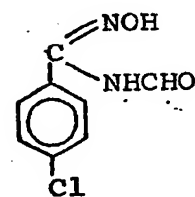
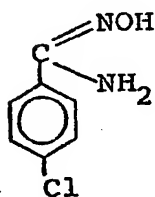
16



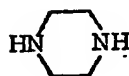
17



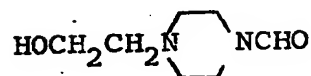
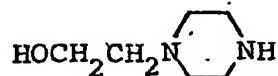
18



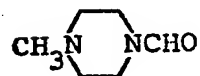
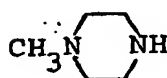
19



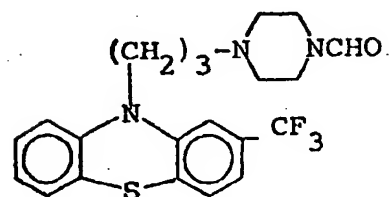
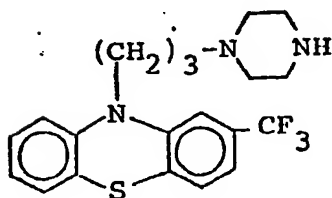
20



21



22

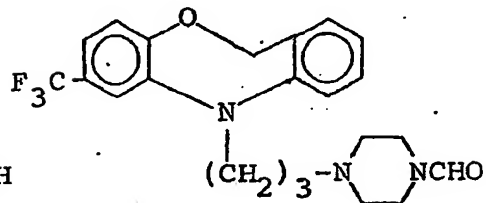
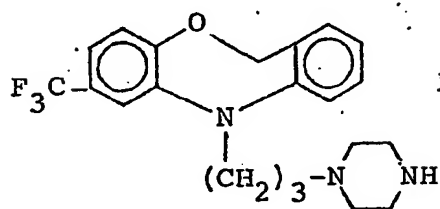


Beispiel

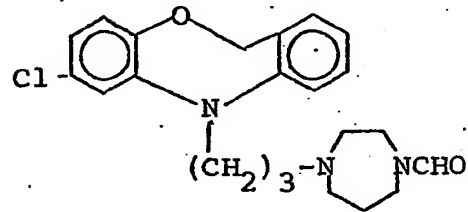
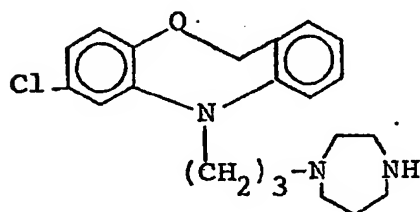
umgesetztes Amin

erhaltene Verbindung

23



24



Beispiele 25 bis 33

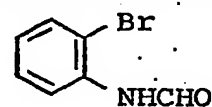
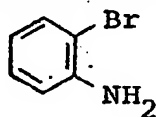
Gemäß dem Verfahren der Beispiele 1 bis 24 wird Ameisensäure-o-cresylester mit den folgenden Aminen zu den angegebenen Verbindungen umgesetzt:

Beispiel

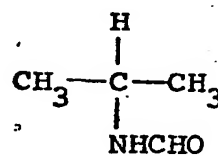
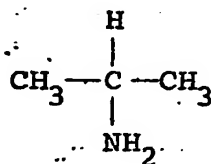
umgesetztes Amin

erhaltene Verbindung

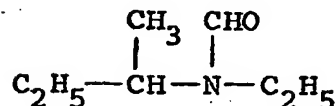
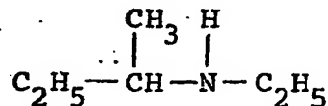
25



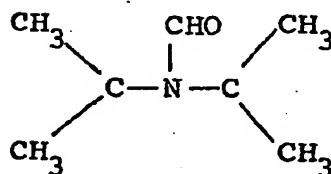
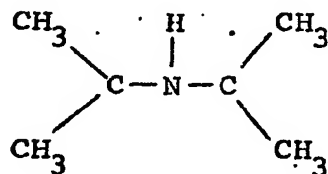
26



27



28



Beispielumgesetztes Aminerhaltene Verbindung

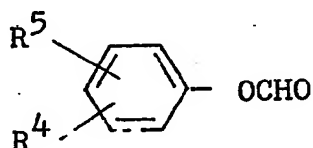
29	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{NOH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{NH}_2$	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{NOH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{NHCHO}$
30	$\text{HOCH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCHO}$
31	$\text{HSCH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{HSCH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2\text{NHCHO}$
32	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{NHCHO}$
33	$\text{ClCH}_2(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$\text{ClCH}_2(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{CHO}}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

Bei Verwendung von Ameisensäure-m-chlorphenylester, -p-anisylester, -2,4-xylylester, -p-butoxyphenylester, -o-bromphenylester oder -p-(3-chlorpropyl)-phenylester anstelle von Ameisensäurephenylester in den Beispielen 1 bis 24 werden die dort angegebenen formylierten Verbindungen erhalten.

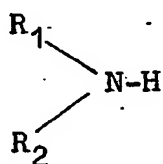
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Formylierung primärer oder sekundärer Amine, dadurch gekennzeichnet, daß man einen substituierten oder unsubstituierten Ameisensäurephenylester mit einem primären oder sekundären Amin umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ameisensäurephenylester der allgemeinen Formel



in der R_4 und R_5 Wasserstoff- oder Halogenatome, Cyan-, Nitro-, Hydroxy-, Carboxy-, Mercapto-, Phenyl- oder Cyclohexylgruppen, verzweigte oder unverzweigte C_{1-8} -Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- oder halogensubstituierte Alkylreste bedeuten, mit einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel



umsetzt, in der R_1 und R_2 aliphatische, aromatische oder heterocyclische Reste bzw. zusammen einen heterocyclischen Rest darstellen oder entweder R_1 oder R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Ameisensäure-o-cresylester, -m-chlorphenylester, -p-anisylester, -2,4-xylylester, -p-butoxyphenylester, -o-bromphenylester oder -p-(3-chlorpropyl)-phenylester mit einem primären oder sekundären Amin umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ameisensäurephenylester mit einem Reinheitsgrad von 30 bis 70 Volumprozent mit einem primären oder sekundären Amin umsetzt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.